

Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zu der Dossierbewertung (A20-38, Version 1.0, Stand 13.07.2020) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur §35a SGB V Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid s.c. (iGlar/Lixi) für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2DM) beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.04.2020 übermittelt.

iGlar/Lixi ist eine Fixkombination aus dem humanen Basalinsulinanalog Insulin glargin und dem Glukagon-Like Peptide-1 Rezeptoragonisten (GLPA-1 RA) Lixisenatid. In der in Deutschland seit Anfang dieses Jahres verfügbaren Konfektionierung von iGlar/Lixi in einem Fertigpen liegt ein Mischungsverhältnis von 300 Einheiten Insulin glargin und 100 µg Lixisenatid in einem Lösungsvolumen von 3 ml vor. Die Dosierungsschritte mit dieser Konfektionierung erlauben Insulindosen von 30-60 E Insulin glargin in fester Mischung mit 10-20 µg Lixisenatid. Bislang war die formale Zulassung nach der Fachinformation auf eine Patientenpopulation beschränkt, die bereits mit einer Basalinsulintherapie in Kombination mit Metformin ohne weitere antidiabetische Medikation mit oralen Medikamenten behandelt waren. In der Fachinformation vom September 2018 gab es diesbezüglich einen entsprechenden Hinweis, dass "*andere orale Antidiabetika als Metformin vor Beginn der Behandlung mit iGlar/Lixi beendet werden sollte*"¹. Die European Medicines Agency (EMA) hat im Januar 2020 auf Basis der Ergebnisse einer RCT-Studie ("LixiLan G") und zusätzlichen Erkenntnissen aus klinischen Versorgungsdaten sich positiv zu einer Zulassungserweiterung bezüglich einer zusätzlichen Kombinationsmöglichkeit mit einem SGLT2i (sodium glucose transporter-2-Inhibitor) auf dem Boden einer Metformintherapie geäußert^{15,16}. Diese Zulassungserweiterung war nun ein Ausgangspunkt für eine neue Nutzenbewertung von iGlar/Lixi für die Kombination mit Metformin und einem SGLT2i.

Das Kombinationspräparat iGlar/Lixi wurde bereits im Jahr 2016 im Rahmen des AMNOG einer Nutzenbewertung unterzogen, in der kein Zusatznutzen festgestellt wurde²¹. Diesbezüglich sei auch auf die damalige Stellungnahme der DDG verwiesen²². Auch die Monosubstanz des GLP-1RA Lixisenatid durchlief 2013 ein Nutzenbewertungsverfahren im Rahmen des AMNOG ohne Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen (s.a. Stellungnahme der DDG hierzu vom 08.07.2013)²³. Nach Veröffentlichung der kardiovaskulären Sicherheitsstudie von Lixisenatid, die kardiovaskuläre Nichtunterlegenheit von Lixisenatid gegenüber Standardtherapie gezeigt hatte¹⁷, erfolgte 2018 eine erneute Nutzenbewertung auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), zu der jedoch kein Beschluss veröffentlicht wurde, da der Hersteller von Lixisenatid das Präparat bereits nach der ersten Nutzenbewertung 2013 vom deutschen Markt zurückgezogen hatte.

Ein weiteres Fixdosispräparat mit einer festen Mischung aus dem Basalinsulinanalog Insulin degludec und dem GLP-1RA Liraglutidid (iDec/Lira) war 2015 und erhielt in einer Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen und wurde ebenfalls vom Hersteller dieses Präparates vom deutschen Markt zurückgezogen. Auch zu diesem Verfahren sei auf die entsprechende Stellungnahme der DDG vom 27.08.2015 verwiesen²⁴.

"Medizinischer Standard" in der Behandlung des Typ-2-Diabetes aus nationaler und internationaler Sicht der Diabetes-Gesellschaften

Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes ist eine Stufentherapie, die gemäß Leitlinien patientenorientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG¹⁴ sowie die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften, wurden kürzlich aktualisiert und konsentiert⁵. Entsprechend gelten auch die Empfehlungen des "medizinischen Standards" der ADA 2020¹⁸. Im Folgenden werden die Empfehlungen kurz zusammengefasst:

Metformin ist weiterhin Therapie der ersten Wahl in der medikamentösen Behandlung. Die bevorzugte Empfehlung für eine zusätzliche Medikation über Metformin hinaus richtet sich nach patientenindividuellen Kriterien und der vorliegenden Evidenz für die jeweiligen Präparate hinsichtlich antihyperglykämischer Wirksamkeit, Hypoglykämierisiko, Beeinflussung des Körpergewichts, individuellem Nebenwirkungsprofil, und vor allem Beeinflussung kardiovaskulärer und renaler Endpunkte. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise zeitnah die Ergebnisse neuer kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial) in die klinische Praxis translatiert und implementiert wurden. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden bei der Empfehlung zum Einsatz einer spezifischen Substanz reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt die SGLT2i oder GLP-1RA bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD/ Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann der spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse aufzeigte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist; im Hinblick auf die GLP-1RA gilt dies in Deutschland zur Zeit für Liraglutid, Semaglutid und Dulaglutid.

CVOTs zu GLP-1 Rezeptoragonisten (GLP-1RA)

Derzeit stehen Ergebnisse von acht CVOTs mit GLP-1RA zur Verfügung (ELIXA: Lixisenatid; EXSCEL: Exenatid Depot einmal pro Woche; HARMONY Outcome: Albiglutid; LEADER: Liraglutid; PIONEER-6: Semaglutid oral; REWIND: Dulaglutid; SUSTAIN-6: Semaglutid s. c.)

In den Studien mit Albiglutid in Harmony Outcome, Liraglutid in LEADER, Semaglutid s.c. in SUSTAIN-6 und Dulaglutid in REWIND zeigten sich positive Ergebnisse für kardiovaskuläre Endpunkte und damit eine kardiovaskuläre Überlegenheit dieser Substanzen. Im Gegensatz hierzu fand sich zu Lixisenatide in ELIXA und Exenatide wöchentlich in EXSCEL eine kardiovaskuläre Neutralität. Die teils heterogenen Ergebnisse in dieser Substanzgruppe sind möglicherweise auf Unterschiede im Studiendesign, der Patientenpopulation oder dem Wirkstoff selbst (z.B. Halbwertszeit) zurückzuführen¹⁹.

Wesentliche Punkte der Nutzenbewertung des IQWiG zu Insulin glargin/Lixisenatid bei Typ-2-Diabetes

Das IQWiG sollte eine Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination von Insulin glargin und Lixisenatid (IGlar/Lixi) als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin und einem SGLT2i im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 durchführen.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus entsprechend 2 Fragestellungen der Nutzenbewertung von iGlar/Lixi:

- A) Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind
 - a. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - i. Humaninsulin + Metformin oder
 - ii. Humaninsulin + Empagliflozin oder
 - iii. Humaninsulin + Liraglutid oder
 - iv. Humaninsulin
- B) Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind
 - a. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - i. Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid)

Der pU weicht im Dossier von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. So benennt der pU für beide Fragestellungen die Vergleichstherapie jeweils getrennt für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne bzw. mit kardiovaskulärer Erkrankung. Der Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in der Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Zu Fragestellung A):

Für die Bewertung des Zusatznutzens von iGlar/Lixi bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von iGlar/Lixi im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

Zu Fragestellung B):

Für die Bewertung des Zusatznutzens von iGlar/Lixi bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von iGlar/Lixi im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

Da der pU für beide Patientengruppen keinen Zusatznutzen beansprucht, fokussiert sich die weitere Bewertung auf die Beschreibung der Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie in den Indikationsgruppen auf Basis der zu erwartenden Indikationserweiterung der EMA.

Nach Einschätzung des pU erfülle iGlar/Lixi bei insulin erfahrenen Patientinnen und Patienten, die eine Intensivierung der Insulintherapie benötigen, den therapeutischen Bedarf.

Das IQWiG konstatiert hier zusammenfassend:

Für die Fragestellung A entnimmt der pU Angaben zu den Patientenzahlen aus dem G-BA-Beschluss zu iDec/Lira aus dem Jahr 2016²⁰ und gibt eine Anzahl von 78500 bis 170 000 Patientinnen und Patienten an. Den in diesem Beschluss angegebenen Patientenzahlen liegt eine andere Definition der Zielpopulation zugrunde als bei iGlar/Lixi für Fragestellung A (Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin] nicht ausreichend kontrolliert sind). Im jetzigen Verfahren für iGlar/Lixi + Metformin + SGLT2i ergab sich aus der Fragestellung A eine identische Definition der Zielpopulation wie in der vorangegangenen Dossierbewertung von iGlar/Lixi + Metformin ohne SGLT2i²¹. **Daraus ergibt sich keine Veränderung im Umfang der Zielpopulation.**

Für die Fragestellung B gibt der pU eine Anzahl von 0 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Im jetzigen Verfahren für iGlar/Lixi + Metformin + SGLT2i ergab sich aus der Fragestellung B ebenfalls eine identische Definition der Zielpopulation wie in der vorangegangenen Dossierbewertung von iGlar/Lixi + Metformin ohne SGLT2i. **Daraus ergibt sich ebenfalls keine Veränderung im Umfang der Zielpopulation.**

Position der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)

Die DDG kann der Nutzenbewertung des IQWiG prinzipiell folgen und nachvollziehen, dass für beide definierten Fragestellungen der Nutzenbewertung auf dem Boden der eingereichten Studiendaten kein Zusatznutzen festgestellt wurde.

Grundsätzlich sollten jedoch die folgenden Punkte in der abschließenden Diskussion und Entscheidungsfindung für einen Beschluss berücksichtigt werden:

1. Aktuelle Meta-Analysen der vorliegenden sieben kardiovaskulären Sicherheitsstudien zu GLP-1RA zeigen, dass Vertreter dieser Substanzklasse effizient sowohl kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte (3-Punkt-MACE) als auch die Einzelkomponenten dieser Endpunkte reduzieren können². Die GLP-1RA, die keine signifikanten kardiovaskulären Vorteile bezüglich des primären Endpunkts gezeigt haben, haben zumindest bezüglich dieses Endpunkts Nichtunterlegenheit und somit Sicherheit gegenüber Standardtherapie gezeigt. Darüber hinaus haben ebenso die SGLT2i als Substanzklasse ihren kardiovaskulären und renoprotektiven Nutzen in Einzelstudien und Metaanalysen konsistent bewiesen, bemerkenswerterweise sowohl in der kardiovaskulären Sekundär- als auch in der Primärprävention³.
2. Das Konzept, die synergistischen metabolischen Wirkprinzipien von GLP-1RA und SGLT2i, mit und ohne Basalinsulin, in der antidiabetischen Therapie zu kombinieren, ist in zahlreichen großen klinische Studien untersucht und bestätigt worden.^{6,7,8,9} Darüber hinaus wurden inzwischen auch zahlreiche Ergebnisse aus Versorgungsdaten in Observationsstudien zur Effektivität und Sicherheit dieser Therapiestrategien, publiziert.^{10,11,12,13} Auch hier zeigen die Daten, dass der zeitgleiche Einsatz von GLP-1RA, SGLT2i und/oder Basalinsulin effektiv ist und keine neuen Sicherheitssignale generiert.
3. Der zeitgleiche Einsatz von GLP-1RA, SGLT2i und/oder Basalinsulin entspricht so der wissenschaftlichen Evidenz und dem Konsens der internationalen Fachgesellschaften ADA und EASD zur effektiven glykämischen Kontrolle und Vermeidung von Folgekomplikationen bei Patienten mit T2DM und ist auch im Therapiealgorithmus dieser Empfehlungen

implementiert.^{4,5} Auch die EMA hat im Rahmen ihrer Indikationserweiterung für iGlar/Lixi auf dem Boden einer Metformintherapie diese Datenlage berücksichtigt¹⁶.

4. Zusammenfassend ist auf Basis der bestehenden Datenlage die Kombination von GLP-1RA, SGLT2i und Basalinsulin auch in Deutschland als wirksame und sichere Therapieoption im klinischen Alltag im Rahmen der Stufentherapie etabliert und von der DDG in ihren Praxisempfehlungen aufgeführt¹⁴.

Die DDG geht nicht davon aus, dass die im Nutzenbewertungsverfahren angenommene Größe der Patientenpopulation, die in Deutschland für eine Therapie mit iGlar/Lixi in Frage kommt, sich wesentlich ändert. Für diese Population bestehen durch die Anwendung einer Fixdosiskombination mit einer Mischung aus Basalinsulin und GLP-1RA (theoretisch nicht nur für iGlar/Lixi sondern auch für iDec/Lira) bei Surrogatparametern weitere Vorteile:

1. Positiver Effekt auf die HbA1c Senkung
2. "Einsparung" von Insulin
3. Damit geringere Gewichtszunahme
4. Damit geringeres Hypoglykämierisiko
5. Verringerung der Injektionshäufigkeit und der Vereinfachung der Therapie durch Gabe eines Fixdosispräparats aus Basalinsulin und GLP-1RA. Auch für die orale Begleittherapie könnten entsprechende Kombinationspräparate aus Metformin mit einem SGLT-2i verwandt werden.

Zusammenfassend stellt die DDG fest, dass iGlar/Lira trotz nicht zuerkanntem Zusatznutzen vor dem Hintergrund der erweiterten Zulassung in Kombination mit einem SGLT-2i bei der definierten selektionierten und im Umfang gleichbleibenden Patientengruppe medizinisch vorteilhaft und möglicherweise ökonomisch sinnvoll eingesetzt werden kann. Daher wäre es wünschenswert, wenn iGlar/Lixi für diese Menschen mit T2DM in Deutschland auch in Zukunft weiterhin zur Verfügung steht, vor allem auch vor dem Hintergrund, dass in Deutschland keine weitere Fixdosiskombination von einem Basalinsulin und einem GLP-1RA (z.B. iDec/Lira – bei dem die GLP-1RA Komponente einen unabhängigen kardiovaskulären Vorteil hat) zur Verfügung steht.

Berlin, den 4. August 2020

Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz

Prof. Dr. med. Monika Kellerer

Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland

Prof. Dr. med. Jochen Seufert

LITERATUR

1. Fachinformation Suliqua®, Stand September 2018.
2. Kristensen SL et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-85.
3. Zelniker TA et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):31-39.
4. Davies MJ et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-701.
5. Buse JB et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020 Feb;43(2):487-493.
6. Frias JP et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):1004-16.
7. Fulcher G et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(1):82-91.
8. Ludvik B et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinology,* 2018, 6 (5). P. 370–381.
9. Rosenstock J et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(10):936-48.
10. Saroka RM et al. SGLT-2 inhibitor therapy added to GLP-1 agonist therapy in the management of T2DM. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1315-22.
11. Hayden J et al. Evaluation of a combination of SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes & Primary Care.* 2016;18:135-8.
12. Deol H et al. Combination therapy with GLP-1 analogues and SGLT-2 inhibitors in the management of diabetes: the real world experience. *Endocrine.* 2017;55(1):173-8.
13. Curtis L et al. Addition of SGLT2 inhibitor to GLP-1 agonist therapy in people with type 2 diabetes and suboptimal glycaemic control. *Practical Diabetes.* 2016;33(4):129-32.
14. Landgraf R et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2019; 14 (Suppl 2): S167–S187
15. Blonde L et al. Switching to iGlarLixi Versus Continuing Daily or Weekly GLP-1 RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2019 Nov;42(11):2108-2116.
16. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/suliqua>
17. Pfeffer et al., 2015: Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1509225>
18. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Supplement 1): S98-S110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
19. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia* 2019; 62: 357-369. doi: 10.1007/s00125-018-4801-1

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Februar 2016 [online]. 04.02.2016 [Zugriff: 10.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2492/2016-02-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec-Liraglutid_2015-08-15-D-179_BAnz.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin glargin/Lixisenatid (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-16 [online]. 30.05.2018 [Zugriff: 22.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 633). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-16_Insulin-glargin-Lixisenatid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
22. Stellungnahme der DDG zur IQWiG Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid (A18-16) gemäß § 35a SGB V. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2018/Stellungnahme_LixiLan_180612.pdf
23. DDG-Stellungnahme zum IQWiG Bericht zur Nutzenbewertung von Lixisenatid. https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG-Stellungnahme_zum_IQWiG_Bericht_zur_Nutzenbewertung_von_Lixisenatid.pdf
24. Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A15-15) vom 30.07.2015 zur Nutzenbewertung der Fixkombination Insulin degludec/Liraglutide im Auftrag des G-BA gemäß §35a SGB V. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/2015/Xultophy_Stellungnahme.pdf